

## **A rotavírus fertőzések klinikai jelentősége**

**Dr. Várkonyi Ágnes**

SZTE ÁOK Gyermekgyógyászati Klinika és Gyermekegészségügyi  
Központ, Szeged

Mindenki átesik rotavírus fertőzésen! A fiatal gyermekek „univerzális infekciója”.

Egyike a legtöbb halálozásért felelős gyermekkori infekciónak, súlyos akut hasmenés, dehidráció leggyakoribb kiváltója világszerte. A rotavírus okozta gastroenteritis még a legfejlettebb egészségügyi infrastruktúra esetén is fatális lehet, mert a hirtelen, nagymértékű folyadékvesztés miatt kialakuló dehidráció, elektrolit-sav-bázis egyensúly felborulása nagyon gyorsan irreverzibilissé képes válni. A cholera az egyetlen enterális pathogén, amely ilyen excessív folyadékvesztést képes okozni.

Komoly mortalitási – morbiditási – népegészségügyi probléma, ennek ellenére „aluldiagnosztizált” és banalizált betegség. Ennek számos oka van. Az egyik fontos, még mindig az ismeretek hiánya – nemzetközi és hazai vonatkozásban is, bár az első feljegyzések a 60-as évekből származnak magáról a vírusról, amelyet – egerek, és majmok bélszövetvégbél váladékából mutattak ki, és 1973-ban pedig gyermekek vékonybél nyálkahártyájából hasmenés okaként izoláltak.

Jelentős szempont, hogy a betegnek nem látszó egyén a- és pre-symptomaticusan jelentős fertőző forrás, továbbá, hogy a járványok gyermekközösségben gyakoriak (gastroenteritis > 50%-a rotavírus eredetű!), a nosocomialis gastroenteritisekért 49–69%-ban a rotavírus a felelős.

A természetes immunitás kialakulása nem 100%-os, így a fertőzés többszöri ismétlődésére lehet számítani.

A rotavírus nagy virulenciával és rezisztenciával rendelkezik, 10–100 partikula elég a fertőzéshez.

Emberről emberre terjed fecal-oralis úton, vízzel, étellel, kontaminált felszíneken keresztül, szennyezett játékokkal, pelenkákkal, a gondozó

személy keze útján (a szappannal való kézmosás csak 75%-ban távolítja el a kézről!), nagy valószínűséggel légúti váladékkal, és állatról emberre is.

Fertőz már a betegség kifejlődése előtt 2 nappal és 2 héttel utána, a legfertőzőbb a betegség 3. napján.

A rotavírus fertőzés klinikai manifesztációja lehet tünetmentes átvézelés, enyhe, mérsékelt, súlyos, vagy halálos kimentelű.

A primer infekció többnyire súlyosabb, mint a reinfekciók. A reinfekciók progresszív védelmet nyújtanak.

Felnőttkorban gyakran asymptomaticus a primer megbetegedés is, de gyakran enyhe hányinger, fejfájás, láz, gyengeség, hasfájás vagy enyhe hasmenés jellemzi. Fontos azonban, hogy a fertőzött gyermek kontaktjaként 30–50%-ban a felnőttek megfertőződnek!

A klinikai manifesztáció újszülötteknél is gyakran asymptomatikus. A magyarázat részben az, hogy a magzat rotavírus-specifikus antitesteket transzplacentálisan kap, bár nem teljesen ismert, hogy milyen jelentőséggel bírnak az újszülött súlyos rotavírus megbetegedésével szemben.

Másrészt az újszülött a humán colostrummal és az anyatejjel antitesteket, lactoferrint is passzívan kap. Ismert, hogy az anyatejben lévő 46-kD glycoprotein, a lactadherin is gátolja a rotavírus kötődést és infektitást, azonban a szoptatás sem nyújt elég mennyiségű rotavírus-specifikus antitestet, amely a hasmenés ellen teljes védelmet jelentene.

Kiderült azonban az is, hogy a rotavírus sejtbe való belépését intestinalis proteázok facilitálják. Az újszülöttnak viszont kevesebb a proteáz mennyisége, így nem tud a vírus hatékonyan a vékonybél epithel sejtekbe jutni és replikálódni.

A megbetegedés a legsúlyosabb a 6–24 hónapos életkorban. Az expozíciót követően 24–48 (–72) órán belül kialakulhatnak.

Típusosan lázzal kezdődik az esetek 84%-ában, lehet enyhe-közepes, de akár 40°C is, amely gyorsan normalizálódik.

Hányás, hányinger követi, az esetek 87%-ában, amely megelőzi a hasmenést, és általában 24–48 órán belül szűnik.

A hasmenés az esetek mintegy 98%-ában jelen van, rendszerint explozív és proffúz, általában nem tartalmaz vért (nem kizárt), leukocytát, 20%-ban nyálkás lehet. A betegek 80%-ában legalább enyhébb izotoniás dehidráció és elektrolit-zavar észlelhető, de a nem ritkán előforduló nagymértékű folyadék- és elektrolit vesztes – rapidan – drámaian életveszélyes állapotot, halált okozhat.



A hasmenés, hányás és a láz *együttes* megjelenése *Staat MA* és mtsai közlése alapján 63%-ban fordul elő. A hasmenés és hányás 21%-ban, hasmenés és láz 7%-ban, hányás és láz 4%-ban, lehet, hogy mint egyedüli tünet csak láz (3% ), vagy hányás (2% ), azonban hasmenés, csupán 0,4%-ban manifesztálódik.

A rotavírus hasmenés önkorlátozó folyamat, általában 3–9 napig perzisztál. Gyakran bifázisos klinikai megjelenés észlelhető. Az első fázis túlnyomóan ozmotikus, második fázis az urease-termelő baktériumok túlnövése miatt következik be (ezt szünteti meg a *Lactobacillus GG*).

Rotavírus gastroenteritis patogenezise során a lenyelt, a gyomorsav által nem neutralizált vírusok a vékonybélben az a villusok felső- és középső részén lévő, már differenciálódott, enterocytákhoz, amelyek normális állapotban digestív és absorptív funkciót töltenek be kapcsolódnak, a sejtbe lépve már az inkubációs periódus idején az első 18–36 órában legelőször a potens enterotoxin – NSP4 – termelésével beindítják a diarrhoeát!

Ugyanakkor megindul a vírus replikáció a cytoplasmában. A replikáció halad a proximálistól a distalis vékonybél felé, és a vírusok a székletben excretálódnak (>1012 particulum per g!).

A vírusok a celluláris transzkripció faktorokra hatva segítik elő szaporodásukat és az érett sejt pusztulását az apoptosist, amelyhez is szükséges a nuclearis factor kappa B aktiváció.

Az érett epithel sejtek pusztulása, extenzív sejt nekrozis, villus kiszélesedés, atrophia, lamina propria mononuclearis sejt infiltrációja, crypta hyperplasia jön létre. A villuscúcsok éretlen, szekretoros sejtekkel repopulálódnak, infektív enteropathia alakul ki.

Az intestinalis epithelium károsodása malabsorptio-t, kiváltképp emésztő enzimek károsodást ezáltal szénhidrát malabsorptiót ozmotikus hasmenést, metabolikus acidózist hoz létre. A csökkent elektrolit- és vízfelszívódás hozzájárul a hasmenés vizes jellegéhez.

A sejtek között elhelyezkedő védőgát, a speciális molekuláris felépítéssel bíró barrier a tight junction-ok strukturális és funkcionális károsítása révén is a rotavírus fokozza a paracelluláris permeabilitást, a folyadék kiáramlást.

Enterális idegrendszernek, az enterális neuron aktiválódás révén, melyben két neurotransmitternek a serotoninnak és a VIP-nek szintén jelentős szerepe van a hasmenésben.

A rotavírus enteropathia normalizálódása gyors, kivéve, ha másodlagos következmények, mint malabsorptio, mint zsír, szekunder, rövid ideig tartó laktóz intolerancia, vagy ha ételszenzitivizáció alakul ki.

Elhúzódó lehet a hasmenés a vírus tartós ürítése miatt, még immunkompetensek esetében is! Elhúzódhat akár 57! napig is, melyet PCR-módszerrel igazoltak.

Súlyos és elhúzódó lehet a hasmenés a következő esetekben is: HIV fertőzöttek, vékonybél-, allogen csontvelő transzplantáltak, NK-sejt defektus, primer immundefektus, krónikus hasmenés-, malnutritioban szenvedők, túlsúlyolt életkörülmények között élők. Iatrogén tényezők is elősegíthetik a folyamat súlyosabbá és elhúzódóvá válását, ilyenek az antibiotikumok, motilitás-csökkentők, amelyek a béltartalom pangását, a kórokozók permeabilitását segítik elő.

A rotavírus gastroenteritis fejlett országokban, a jó higiéniés körülmények között is gyakori, a klinikai súlyosság és kimenetel azonban statisztikailag különbözik a fejlett és a fejlődő országokban.

A különbség a gastroenteritis hatékony kezelésének a lehetőségében van.

Az enyhe és kp. súlyos gyermekkori dehidráció esetén a következő kezelési szempontokat kell szem előtt tartani: nagyon fontos a gyors rehidráció, orális rehidráló folyadék alkalmazásával. Hypoosmolaris rehidráló oldat a megfelelő.

Nem megfelelő a „tisztá” folyadék pl. csapvíz, tea, gyümölcslé, cukros oldat, juice, cola, mert ezek ronthatják a hasmenést a magas osmolaritás, alacsony Na tartalom miatt.

Tudnunk kell, hogy az orális rehidráló folyadék segít megelőzni a további és megszünteti, gyógyítja a már kialakult dehidrációt!

Azonban nem állítja meg a hasmenést, nem a hasmenés kezelésére alkalmazzuk! Emellett kívánatos a szoptatás folyamatos fenntartása, ha még szopik a csecsemő, és fontos a korai visszatáplálás.

A 4 órás rehidráció után norm. étrend visszaadása lehetséges a laktózbevitel megszorítása nélkül.

Otthoni kezelés javasolható az akut gastroenteritis enyhébb (5% alatti dehidráció eseteiben).

Intézeti kezelés indikációját képezi ha:

- a dehidráció 5%-nál súlyosabb, vagy a hidráltság bizonytalan, pl. obes csecsemő esetén,
- orális rehidráló folyadék kezelésére a szülő nem képes, vagy a beteg nem tolerálja (visszautasítja, hány, nem elég a bevitel),



- a hasmenés, hányás fokozódása miatt hatástalan a kezelés,
- egyéb: bizonytalan sebészeti betegség lehetősége fennáll,
- irritabilis a beteg, aluszékony a beteg,
- a gyermek 2 hónapos kornál fiatalabb.

Intézetben is elsősorban arra kell törekedni, hogy az orális rehidrááló folyadékkal rehidráljuk a beteget, amennyiben ez nem lehetséges, nasogastricus szondán át adagoljuk a rehidrááló folyadékot. Ha a dehidráció olyan súlyos és az orális rehidrááló folyadék kezelés sikertelen, intravénás folyadékpótlást alkalmazunk a megszokott módon.

Amennyiben intézeti kezelés szükséges, a finn *Vesikari* professzor szerint – aki a rotavírus infekciók elismert szakembere – célszerű, hogy a rehidráció ambulancián történjen inkább, mert ez csökkenti az infekció transzmissziójának lehetőségét a nem fertőzött gyermekekre. Véleménye szerint, amellyel teljesen egyet lehet érteni, miszerint ha a gyermek rehidrálődött, az állapota stabilizálódott, otthon van a legjobb helye.

A rotavírus megbetegedés sprektuma szélesebb, és a tünetek szerteágazódóbbak, mint azt korábban gondoltuk!

NEC és hemorrhagiás GE kora-újszülötteknél-lehet rotavírus eredetű.

Floridai szerzők NICU-ra felvett 2444 g-nál kisebb és 23.gestációs hétnél idősebb 129 koraszülöttnél észleltek necrotisalo enterocolitist, akik közül 29%-nál rotavírus infekciót igazoltak. A rotavírus pozitív esetekben a megbetegedés kevésbé volt súlyos, a pneumatosis eloszlása is különbözött, inkább a bal colonfélre lokalizálódott.

### ***Epeút atresia***

*Riepenhoff-Talty* és mtsai 20-ból 10 epeút atresiás hepatobiliaris szövetmintájában PCR-al C csoportú rotavirus infectiot igazolt, míg 12 egyéb májbetegben nem.

*Tyler* és mtsai véleménye szerint a rotavírus infekció az esetek 50%-ban felelős lehet a perinatális biliaris atresia kialakulásáért, hasonlóan a reovírus infekcióhoz.

Egérkísérletekkel igazolták a rotavírus extrahepatikus epeút occlusiot kiváltó hatását és a nuklearis faktor- $\kappa$ B mediáló szerepét. Ez utóbbit blokkoló anyag, a vírus mennyiségének csökkentésével az eltérés kialakulása kivédhető volt.

### ***Postvirális gastroparesis***

A gyomortartalom duodenumba való sérült ürülése, mechanikus obstructio nélkül.

Korai teltségérzést, postprandialis hányást okoz. Ritka gyermekkorban. Előfordul újszülöttkorban, szisztémás betegségekben, műtétek után.

*Sigurdsson* 11 perzisztáló gastroparesises gyermekből 8 esetben megelőző rotavírus fertőzést igazolt scintigraphiával és antroduodenális manometriával. A gyógyulásuk 6–24 hónapig húzódott el.

Longitudinális vizsgálat utóbb azt igazolta, hogy gyakori rotavírus infekció nagyobb rizikót jelentett a coeliakia- autoimmunitás kialakulására, triggerként hathat az arra a genetikailag hajlamos egyéneken.

Az utóbbi időben igazolást nyert az is, hogy a rotavírus infekció nem korlátozódik csak a bélre, fontos extraintestinális tüneteket, betegségeket is kiválthat. Általános tünetként gyakori a rossz közérzet, gyengeség, bágyadság, étvágytalanság, hasi fájdalom- görcsök.

Az esetek 20–40%-ában felső légúti tünetek, orrfolyás észlelhető, 4%-ban kp-i idegrendszeri tünetek, mint tonusos-clonusos convulsiók, lázas görcs, bakteriális infekciót utánzó aseptikus meningitis, agyoedema, cerebellitis, acut encephalitis- rotavírus encephalopathia, a fertőzés alatt, vagy közvetlenül utána *Guillan–Barré* szindróma előfordulását is leírták.

Bőrtünetek felismerése szintén fontos. *Maculopapulosus exanthema*, *Gianotti–Crosti* szindróma generalizált lymphadenopathiával, lencseméretű, nem összefüggő, szimmetrikus, simafelszínű papulákkal járó önkorlátozó betegség, mely más vírusok kapcsán is tapasztalható pl. *Eps-tein–Barr*, CMV, s, parainfluenza-, hepatitis B-, coxsackievírus során is.

Az akut haemorrhagiás oedema 4 hó–2 év kor között előforduló bőrmanifesztáció, mely az arcon és a végtagokon megjelenő elváltozások, rozetta alakú purpurás plakkok, amelynek a háttérében a kiserek immunközvetített vasculitis-ét gyanítják. Ez a bőrjelenség többnyire valamilyen fertőzés során lép fel (adeno, staphylococcusok, streptococcusok, stb.) az elváltozások általában 3 héten belül megszűnnek.

Esetközlések jelentek meg pancreatitis, májenzim-szint emelkedés, májabscessus, disseminált intravasculáris coagulatio, bradycardia-apnoe-esetek kapcsán.

I-es típusú diabetes mellitusszal összefüggő vírusfertőzések sorába lépett a rotavírus az enterovírusok, CMV, rubeola, herpes, család, mumpsz, togavírus, paramyxovírus, picornavírus mellett.

Jelentős, hogy immuncompetens rotavírus hasmenéses gyermekeknél a betegség első 3 napjában 64,3%-ban PCR-al igazolták a viraemiát és ezeknél extraintestinális tünetek kialakulását is észlelték. Ez arra utalt, hogy a viraemia az extraintestinális tünetek kialakulásáért felelős.



A rotavírus fertőzésen mindenki átesik, gyakran orvosi beavatkozást, sőt hospitalizációt igényel. Jelentős költségkihatása van – orvosi – szociális vonatkozásban., Átmenetileg megzavarja a beteg és családjának életét is. Mindezek érvényesek ugyan nemcsak a rotavírusra, de preventív lehetőségünk viszont „csak” a rotavírusra van!

A nagyjelentőségű vaccináció sikerében központi szerepe van a gyermekgyógyászoknak, akiknek ismernie kell a vírus tulajdonságait, legfrissebb tudományos eredményeket, a megbetegedés epidemiológiai és klinikai jellemzőit, a diagnosztikus lehetőségeket, a differenciáldiagnosztikai szempontokat.

A gyermekgyógyásznak tudnia kell a szülők felé megfelelően értelmezve és érthetően továbbítani az ismereteket, hogy a szülő megértse, hogy a rotavírus a leggyakoribb, súlyos akut hasmenés, dehidráció kiváltója világszerte, és a betegség spektruma sokkal bővebb, mint azt korábban ismertük. A rotavírus elleni küzdelem egyetlen hatékony módja a prevenció.

### *Irodalomjegyzék*

Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V, et al

Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event?

Lancet 2003; 362: 1445–1449

Chiappini, E et al

Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection

J. Med. Virol. 2005; 76:265-267

Di Lernia, V, Ricci, C. Skin manifestation with Rotavirus infections.

Intern. J. Dermatol. 2006; 45:759-761

Di Lernia V.

Gianotti–Crosti syndrome related to rotavirus infection.

Pediatr. Dermatol. 1998; 15: 485–486

Di Lernia V, Lombardi M, Lo Scocco G.

Infantile acute hemorrhagic edema and rotavirus infection.

Pediatr. Dermatol. 2004; 21: 548–550

Grunow, JE, Dunton, SF, Waner, JL

Human rotavirus-like particles in a hepatic abscess

J. Pediatrics 1985 ;106:73-76

Guarino A, Albano F, Guandalini S, and the Working Group of Acute Gastroenteritis Oral rehydration: toward a real solution.  
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2001; 33: s2-s12

Parez N  
Eur. Rotavirus Journal 2005

Ray P et al  
Quantitative Evaluation of Rotaviral Antigenemia in Children with Acute Rotaviral Diarrhea  
J. Infect. Dis. 2006; 194, 588-93

Perjési L  
Rotavírus encephalopathia  
Infekt. Klin. Immunol. 2004; 11: 71-74

Feng J et al  
Rotavirus-induced murine biliary atresia is mediated by nuclear factor- $\kappa$ B  
J. Pediatr. Surgery 2005 ; 40: 630-636

Riepenhoff-Talty M, Gouvea V, Evans MJ, et al.  
Detection of group C rotavirus in infants with extrahepatic biliary atresia  
J. Infect. Dis. 1996; 174:8-15.

Sandhu BK.  
Practical guidelines for the management of gastroenteritis in children  
J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2001; 33: s36-s39

Sharma, R et al  
Rotavirus-associated necrotizing enterocolitis an insight into a potentially preventable disease?  
J. Pediatr.Surgery 2004 ;39,453-457

Sigurdsson, L et al  
Postviral gastroparesis: Presentation, treatment, and outcome  
J. Pediatr. 1997; 130:751-754

Stene LC et al  
Rotavirus Infection Frequency and Risk of Celiac Disease Autoimmunity in Early Childhood: A Longitudinal Study Am J Gastroenterol 2006 ;101: 2333-2340